

B. Real Rodríguez, J.L. Ruibal, S. Grande
Rodríguez, B. Sueiro Pita

An Esp Pediatr 1996;44:60-62.

Introducción

El síndrome neuroléptico maligno (SNM), es un cuadro clínico que se produce como consecuencia del empleo de neurolepticos y otras drogas con acción sobre el sistema nervioso central. Su incidencia varía según los autores entre un 0,4 y un 2%⁽¹⁻⁴⁾. A pesar de su rareza, el aumento en la prescripción de estos fármacos ha hecho aumentar su frecuencia e interés, como se constata por el aumento del número de publicaciones aparecidas durante los últimos años en relación con él. Aunque la mayoría de los casos publicados corresponde a pacientes adultos, también se ha descrito en niños y adolescentes. Presentamos un caso de SNM en un adolescente de 14 años que recibía tratamiento con neurolepticos y antidepresivos.

Caso clínico

Varón de 14 años de edad controlado en el Servicio de Psiquiatría Infantil por presentar un cuadro psicótico con rasgos depresivos y catatonía. Veinticinco días antes había comenzado a recibir un tratamiento con haloperidol (1,5 mg/d), imipramina (2,35 mg/kg) y lorazepam (1,5 mg/d). Cinco días antes comenzó con temblores, distonía y cierta rigidez muscular, que no respondieron al tratamiento con biperideno (Akineton®). Cuarenta y ocho horas antes del ingreso aumentaron en frecuencia e intensidad el temblor, la espasticidad y la distonía, añadiéndose desconexión ambiental, agitación, taquicardia (150 lpm), y fiebre hasta 39°C, por lo que acudió a urgencias.

En la exploración física llamaba la atención un cuadro de emisión intermitente de gritos guturales, temblores, rigidez muscular intensa y generalizada, mioclonías que se acentuaban al estimularle, sialorrea y sudoración profusa. La temperatura axilar fue de 38,5°C, la auscultación cardiopulmonar reveló una taquicardia de 150 lpm, y la TA fue 120/80.

En cuanto a las pruebas complementarias realizadas, sólo se encontraron elevación de las cifras de CPK (637 U/ml; valores normales 225-290) y de GOT (82 U/ml; valores normales 15-40). El recuento hemático, la fórmula leucocitaria, la aldolasa y el resto de pruebas hepáticas, las hormonas tiroideas, gasome-

Síndrome neuroléptico maligno en un adolescente. Tratamiento con dantrolene, bromocriptina y diazepam

trías, sistemáticas de orina, fondo de ojo, EEG y TAC craneal resultaron normales. Los niveles de imipramina determinados posteriormente estaban en rangos terapéuticos.

El paciente fue ingresado en la UCI pediátrica con la sospecha diagnóstica de síndrome neuroléptico maligno, por lo que se le retiraron los fármacos que estaba tomando, iniciándose además un tratamiento con diazepam (10 mg/8 h, rectal) y dantrolene IV inicialmente a 0,3 mg/kg/4 h, durante las primeras 12 horas, y posteriormente a 0,2 mg/kg/4 h. Al segundo día de su ingreso se añadió bromocriptina por sonda nasogástrica (2,5 mg/8 h, hasta un máximo de 2,5-5,5 mg/d). Tras la primera dosis de dantrolene fue disminuyendo la fiebre, que desapareció en las primeras doce horas. En los días sucesivos fue mejorando paulatinamente el resto de la sintomatología, siendo los signos vegetativos los últimos en desaparecer a los 7 días de iniciar los tratamientos. El paciente mantuvo unas FC de 70-80 lpm y unas cifras de TA dentro de la normalidad. Esta mejoría clínica se acompañó de la normalización de las cifras de CPK (45 U/ml) y GOT (42 U/ml) al quinto día de iniciado el tratamiento.

El dantrolene se suspendió a las 48 horas, mientras que la bromocriptina se mantuvo durante 15 días, con reducción progresiva desde el séptimo día del ingreso. El diazepam se suspendió al cabo de 12 días, realizando asimismo una retirada gradual.

Durante la primera semana se mantuvo monitorización de la FC, FR, ECG, TA y saturación de O₂. El paciente no precisó ayuda respiratoria. No se observaron arritmias ni presencia de mioglobina en orina.

Tras el alta ha vuelto a ser controlado por el Servicio de Psiquiatría Infantil, ya que ha presentado nuevos brotes psicóticos que han sido tratados con otro neuroleptico -clozapina- sin que hasta el momento se haya producido otro episodio de SNM.

Discusión

El síndrome neuroléptico maligno fue descrito por primera vez en Francia en 1960 por Delay y cols.⁽⁵⁾, como una complicación neurovegetativa de la terapia con neurolepticos que denominaron «síndrome acinético hipertónico». El término actual lo acuñaron Delay y Denicker⁽⁶⁾ en 1968.

Este cuadro clínico se ha relacionado con todo tipo de neurolepticos^(1,2,7). En el estudio de Addonizio y cols.⁽¹⁾, que recopila 115 casos de la literatura mundial, el haloperidol fue el fármaco que con mayor frecuencia se asoció con él, seguido de la

Departamento de Pediatría, Hospital Universitario «San Carlos». Madrid.

Correspondencia: B. Real Rodríguez.

Dpto. de Pediatría, Ala Sur, Hospital Universitario «San Carlos»,
Pza. Cristo Rey, s/n. 28040 Madrid.

Recibido: Mayo 1994

Aceptado: Julio 1994

clorpromacina. No obstante, también ha sido relacionado con otros fármacos como los antidepresivos tricíclicos^(1,2,8) y los antiparkinsonianos^(1,2,7,9). Algunos autores han sugerido que la asociación del litio con ellos aumentaría el riesgo de presentarlo^(1,3,9,10); sin embargo, ello no se ha corroborado posteriormente.

No parece tratarse de un cuadro clínico dosis-dependiente, ya que se ha descrito con dosis terapéuticas habituales o incluso bajas. Aunque su aparición puede iniciarse desde unos días a varios meses después de comenzar el consumo de neurolepticos^(1,7,11,12), lo más frecuente es que se presente durante los primeros días de tratamiento o cuando se aumenta la dosis del fármaco^(1,7,10).

Muchos de los pacientes que han presentado SNM han recibido posteriormente el mismo o diferentes neurolepticos sin haber presentado otro episodio. No obstante, también hay descritas recidivas^(1,7,10,13) sin que se conozca la razón de esta variabilidad. Cuando en un paciente se ha producido un SNM, algunos autores han utilizado neurolepticos con escasos efectos extrapiramidales como la clozapina⁽¹⁴⁾, como en nuestro caso, sin recidivar el cuadro.

Han sido señalados distintos factores de riesgo para desarrollar SNM, como son: padecer enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia o trastornos afectivos^(1,4,10,13), o bien tener retraso mental u otras enfermedades cerebrales intercurrentes^(1,7,10,12), presentar deshidratación sobreañadida^(7,10,12,15), ser pacientes del sexo masculino⁽¹⁻³⁾, y tener una edad comprendida entre los 20 y los 40 años⁽¹⁻³⁾. Asimismo, aumentaría su riesgo con el empleo de neurolepticos potentes^(1,3,7,13) o de acción prolongada^(1,7).

En la edad pediátrica se han descrito casos de SNM en adolescentes y niños que recibieron tratamiento con neurolepticos usados como tratamiento preanestésico o antiemético⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, y cuando los fueron como tratamiento antipsicótico^(13,17). Incluso se ha producido este cuadro en relación con ingesta accidental de clorpromacina⁽¹⁸⁾. En nuestro caso se trataba de un adolescente que presentó un cuadro psicótico con rasgos depresivos, en tratamiento con haloperidol e imipramina.

La etiopatogenia del SNM se desconoce, pero se han postulado varias teorías: 1) Bloqueo de los receptores de dopamina y vías dopaminérgicas en el núcleo nigroestriado, hipotálamo y zona mesolímbica^(1,8,9,11,13), lo que explicaría su aparición al suspender bruscamente fármacos antiparkinsonianos y la respuesta satisfactoria con el empleo de bromocriptina. 2) Alteración del cociente noradrenalina/dopamina en el sistema nervioso central^(8,19), lo que justificaría su relación con los antidepresivos tricíclicos.

El diagnóstico de este cuadro es fundamentalmente clínico^(1,4,11). Se caracteriza por la aparición en 24-72 horas de: fiebre (37,5-41°C). Este síntoma es tan característico que su ausencia hace improbable el diagnóstico^(2,4,18). Signos extrapiramidales como hipertensión, temblor, movimientos disquinéticos y coreiformes, opistótonos, trismus, etc.; alteración del nivel de conciencia, como sedación, delirio, agitación, estupor, coma etc.; signos de inestabilidad vegetativa, como taquicardia, alteraciones de la TA, diaforesis, incontinencia urinaria, sialorrea, ta-

quipnea, etc. Debido a la destrucción muscular se elevan las cifras de CPK, que constituyen el mejor marcador analítico. Otros hallazgos inespecíficos frecuentes son la leucocitosis y la elevación transitoria de las transaminasas y de la aldolasa.

El diagnóstico diferencial^(1,7,10,20) debe realizarse fundamentalmente con la hipertermia maligna, con el golpe de calor en individuos que reciben neurolepticos, con la catatonía letal, y con el síndrome colinérgico central.

El tratamiento del SNM incluye la retirada inmediata del fármaco responsable, y medidas de sostén y tratamiento de las complicaciones que puedan surgir (arritmias, fracaso respiratorio, fracaso renal por rhabdomiólisis, infecciones, etc.). En ocasiones esto ha sido suficiente para que desapareciera la sintomatología, por lo que algunos autores no consideran necesario el empleo de ningún fármaco⁽¹⁰⁾. Otros autores han preconizado el empleo de varias drogas como las benzodiazepinas, amantadina, y L-DOPA con/sin carbidopa^(1,2). Actualmente la alternativa propuesta por la mayoría de los autores es el empleo de dantrolene y bromocriptina^(2,7,9,11,13,17) solos o asociados^(1,2,19). El primero actuaría a nivel muscular, disminuyendo la rigidez y secundariamente la temperatura, y la segunda como agonista dopaminérgico a nivel central. La dosis ideal de ambos fármacos en este cuadro todavía no está bien definida, ni tampoco la duración del tratamiento. El dantrolene puede utilizarse a dosis de 0,2-0,3 mg/kg/4 h ó 0,8-1 mg/kg/6 h vía IV u oral (aunque en niños han llegado a utilizarse dosis mayores durante períodos de tiempo corto)⁽¹⁸⁾; y la bromocriptina a 2,5 mg/12 h, aumentando de forma progresiva según la respuesta hasta 5 mg/8 h. Se aconseja una duración de hasta 2 semanas o más, si se han usado compuestos de eliminación lenta⁽¹¹⁾, ya que el cuadro puede durar desde 5 días hasta 2 semanas^(1,7). Se han descrito recurrencias en alguna ocasión al suspender el tratamiento.

La mortalidad del SNM es del 20-30%^(1,2,10), pero en los últimos años, al mejorar las medidas de sostén e iniciar la terapia con dantrolene y bromocriptina, cada vez se notifican menos muertes.

El empleo cada vez más frecuente de estos fármacos durante la edad pediátrica obliga al pediatra a conocer y tener presente la posibilidad de encontrarse con niños con este cuadro. No diagnosticarlo o no hacerlo precozmente puede tener consecuencias fatales, mientras que su diagnóstico correcto y precoz las evitan. En nuestro caso el empleo de dantrolene junto con la bromocriptina y el diazepam más la retirada del haloperidol y la imipramina resolvió felizmente el cuadro.

Bibliografía

- 1 Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: Review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 1987;**22**:1004-1020.
- 2 Kellam AMP. The neuroleptic malignant syndrome, so called. A survey of the world literature. *Br J Psychiatry* 1987;**150**:752-759.
- 3 Zhen Deng M, Qiang Chen G, Phillips M. Neuroleptic malignant syndrome in 12 of 9,792 chinese in patients exposed to neuroleptics: A prospective study. *Am J Psychiatry* 1990;**147**:1149-1155.

- 4 Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A, Lapidot M, Mayor C, Munitz H. Risk for definitive neuroleptic malignant syndrome: A prospective study in 223 consecutive in patients. *Br J Psychiatry* 1992;**161**:254-257.
- 5 Delay J, Pichot P, Elissalde B, Peigne F. Un neuroleptique majeur non phenothiazinique et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol* 1960;**118**:145-152.
- 6 Delay J, Denicker P. Drug-induced extrapyramidal syndromes. En: Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handbook of Clinical Neurology: Diseases of the basal gaglia*, vol. 6. New York. Elsevier/North Holland, 1968; 248-266.
- 7 Guzé BH, Baxter LR. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985;**313**:163-166.
- 8 Baca L, Martinelli L. Neuroleptic malignant syndrome: A unique association with a tricyclic antidepressant. *Neurology* 1990;**40**:1797-1798.
- 9 Mueller P, Vester J, Fermeglich J. Neuroleptic malignant syndrome. Successful treatment with bromocriptine. *JAMA* 1983;**249**:386-388.
- 10 Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989;**146**:717-725.
- 11 Hyman SI. *Manual de urgencias psiquiátricas*. Salvat, 2ª ed. Esp. 1990; págs. 180-181.
- 12 Turk J, Lask B. Neuroleptic malignant syndrome. *Arch Dis Child* 1991;**66**:91-92.
- 13 Joshi PT, Capozzoli JA, Coyle JT. Neuroleptic malignant syndrome: Lifethreatening complication of neuroleptic treatment in adolescents with affective disorder. *Pediatrics* 1991;**87**:235-239.
- 14 Baldessarini R. Las drogas y el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. En: Goodman y Gilman (ed). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Editorial Panamericana. Madrid, 1983. 6ª edición española; págs. 395-428.
- 15 Edwards M. Neuroleptic malignant syndrome (letter). *Pediatrics* 1991;**88**:1074.
- 16 Corless J, Buchanan MD. Phenothiazine intoxication in children. *JAMA* 1965;**194**:177-179.
- 17 Brown F, Nierenberg D, Nordgren RE, Taylor RM, Rozycki AA. Neuroleptic malignant syndrome: occurrence in a child after reconstructive surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1991;**87**:961-964.
- 18 Klein S, Levinsohn M, Blumer J. Accidental chlorpromazine ingestion as a cause of neuroleptic malignant syndrome in children. *J Pediatr* 1985;**107**:970-973.
- 19 Schibuk M, Schachter D. A role for catecholamines in the pathogenesis of neuroleptic malignant syndrome. *Can J Psychiatry* 1986;**31**:66-69.
- 20 Castillo E, Rubin R, Holsboer-Trachsler E. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Am J*